

241/73  
(Lien Pkt)

53mm x 17mm x 41mm

Rx Prescription Drug

LOSARTAN POTASSIUM AND  
HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS

**TROYSAR H**

3 Blisters x 10 Tablets



FILM COATED TABLET

Please refer to enclose leaflet for Dosage & Administration  
Indications/Contra-Indications/Precautions/Side Effects.

Keep out of reach of children.  
Carefully read the instructions before use.  
Manufactured by:  
Troika Pharmaceuticals Ltd.  
Thoi 382 728, Gujarat, India

**TROYSAR H**

Rx Prescription Drug

LOSARTAN POTASSIUM AND  
HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS

**TROYSAR H**

Each film coated tablet contains:  
Losartan Potassium USP 50 mg.  
Hydrochlorothiazide USP 12.5 mg.

Excipients q.s.

Colour: Red oxide of Iron and  
Titanium Dioxide.

Specification: In-House.

Store below 25°C,  
protected from light.

Visa No. :  
Mfg. Lic. No. :  
Batch No :  
Mfg Date : dd/mm/yy  
Exp.Date : dd/mm/yy

Viên nén bao phim TROYSAR H  
(Losartan Potassium USP 50 mg và  
hydrochlorothiazide USP 12.5 mg)  
và các thông tin khác xem trong  
-Cùi cách đóng gói: Hộp có 30 viên  
(3 vỉ x 10 viên)  
-Số lô SX, NSX, HD, Xem "Batch No",  
"San xuất bởi"  
-Nhập khẩu bởi:  
Troika Pharmaceuticals Ltd.  
Thoi 382 728, Gujarat, Ấn Độ

48mm x 39mm

Hydrochlorothiazide USP 12.5 mg.

Excipients q.s.

Colour: Red oxide of Iron and  
Titanium Dioxide.

Store below 25°C, protected from light.

Mfg. Lic. No.:

Manufactured by:

**Troika Pharmaceuticals Ltd.**  
Thoi 382 728, Gujarat, India

**TROYSAR H TROYSAR H TROYSAR H**  
**LOSARTAN POTASSIUM AND**  
**HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS**

**TROYSAR H**

Each film coated tablet contains:  
Losartan Potassium USP 50 mg  
Hydrochlorothiazide USP 12.5 mg.  
Excipients q.s.

Visa No. :  
Batch No. :  
Mfg Date : dd/mm/yy  
Exp Date : dd/mm/yy



*Handwritten signature*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.  
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc.  
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.*

## TROYSAR H

### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Losartan Potassium USP ..... 50,0 mg

Hydrochlorothiazid USP..... 12,5 mg

**Tá dược:** MCCP (Cellulose vi tinh thể – loại có tính chịu nén tốt), Cross Carmelose Sodium, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate, Talc, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethyl cellulose (E15), Propylen Glycol, Titan dioxide, Ferric oxide red.

### DƯỢC LỰC HỌC

#### **Losartan:**

Cơ chế hoạt động:

Angiotensin II [hình thành từ angiotensin I trong một phản ứng xúc tác bằng enzym chuyển đổi angiotensin (ACE, kininase II)], là một tác nhân gây co mạch mạnh, hormon tạo mạch máu của các hệ thống renin angiotensin và một thành phần quan trọng trong bệnh lý tăng huyết áp. Nó cũng kích thích vỏ thượng thận tiết aldosterone. Losartan và chất chuyển hóa hoạt động chủ yếu ngăn chặn sự co mạch và cơ chế tiết aldosterone của angiotensin II bằng cách ngăn chặn chọn lọc những gắn kết của angiotensin II với các thụ thể AT1 tại nhiều mô, (ví dụ, mạch máu cơ trơn, tuyến thượng thận). Cũng có một thụ thể AT2 tại nhiều mô nhưng không có cơ chế cân bằng nội mô tim mạch.

Losartan cũng như chất chuyển hóa hoạt động không ức chế ACE (kininase II, các enzym chuyển đổi angiotensin thành angiotensin II và Bradykinin thoái hóa); cũng không gắn kết hoặc ngăn chặn thụ thể nội tiết tố khác hoặc kênh ion, sự quan trọng trong điều hoà tim mạch.

Losartan ức chế có hiệu lực tăng huyết áp của angiotensin II (cũng như angiotensin I) dạng tiêm. Một liều 100 mg ức chế có hiệu lực tăng huyết áp cao nhất là 85% và tiếp tục ức chế 25-40% trong 24 giờ.

Loại bỏ phản hồi tiêu cực của angiotensin II gây ra tăng 2 - 3 lần hoạt động của renin huyết tương và kết quả làm tăng nồng độ angiotensin II trong huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp. Losartan không ảnh hưởng đến các phản ứng Bradykinin, trong khi thuốc ức chế ACE làm tăng phản ứng Bradykinin. Nồng độ Aldosterone giảm khi dùng Losartan. Mặc dù ảnh hưởng của Losartan lên sự tiết aldosterone, tác động rất ít đến kali huyết thanh.

Có một hiệu ứng tăng nhẹ acid uric niệu dẫn đến sự giảm tối thiểu axit uric trong huyết thanh (có nghĩa là giảm <0,4 mg/dl) khi dùng đường uống.

Hiệu quả của Losartan trong vòng một tuần, nhưng trong một số trường hợp, có hiệu lực tối đa có thể xảy ra trong 3-6 tuần. Không có hiện tượng rõ ràng sau khi ngưng đột ngột Losartan. Losartan không làm thay đổi nhịp tim trung bình.

#### **Hydrochlorothiazide:**

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của các thiazide chưa được biết rõ. Hydrochlorothiazide thường không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường. Hydrochlorothiazide ảnh hưởng đến các cơ chế tái hấp thu điện giải ngoài thận ống thận.

Hydrochlorothiazide tăng bài tiết natri và clorua với một lượng tương đương. Natri niệu dẫn đến mất kali và bicarbonate.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Losartan:**

Tổng quát: Losartan là một tác nhân hoạt động và được chuyển hóa đầu tiên bằng enzym cytochrome P450. Được chuyển đổi một phần thành chất chuyển hóa axit cacboxylic hoạt động có nhiệm vụ đối kháng thụ thể angiotensin II. Chất chuyển hóa của Losartan đã được tìm thấy trong huyết tương của con người và nước tiểu. Ngoài các chất chuyển hóa axit cacboxylic hoạt động, một số không hoạt động cũng được hình thành. Thời gian bán thải của Losartan là khoảng 2 giờ và của chất chuyển hóa là khoảng 6-9 giờ. Dược động học của Losartan và chất chuyển hóa hoạt động tuyến tính với liều Losartan uống đến 200 mg và không thay đổi theo thời gian. Losartan và chất chuyển hóa của nó cũng không tích lũy trong huyết tương khi dùng liều 1 lần hàng ngày. Sau khi uống, Losartan được hấp thu tốt và trải qua sự chuyển hóa đầu tiên; hệ thống sinh khả dụng của Losartan xấp xỉ 33%. Khoảng 14% liều uống chuyển hoá thành chất chuyển hoá có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của Losartan đạt đến trong 1 giờ và chất chuyển hóa hoạt động là trong 3-4 giờ. Trong khi nồng độ tối đa của Losartan và chất chuyển hóa hoạt động trong huyết tương là xấp xỉ bằng nhau, AUC của chất chuyển hóa gấp 4 lần của Losartan. Thức ăn sẽ làm chậm sự hấp thụ của Losartan và làm giảm Cmax của nó nhưng chỉ có tác dụng nhỏ lên AUC của Losartan hoặc trên AUC của chất chuyển hóa (giảm xuống khoảng 10%).

Sau uống liều duy nhất Losartan, khoảng 4% liều dùng được bài tiết không thay đổi trong nước tiểu và khoảng 6% được bài tiết trong nước tiểu là chất chuyển hóa hoạt động. Một góp phần bài tiết Losartan và chất chuyển hóa của nó. Sau uống 14C đánh dấu Losartan, khoảng 35% số phóng xạ tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Cả Losartan và chất chuyển hóa hoạt động gắn vào protein huyết tương chủ yếu là albumin, với tỷ lệ tương ứng là 1,3% và 0,2%. Sự gắn kết vào huyết tương là hằng số trên phạm vi nồng độ đạt được với liều được đề nghị.

Đặc biệt quần thể:

1. Suy thận: Sau uống, nồng độ trong huyết tương và AUC của Losartan và chất chuyển hóa hoạt động của nó tăng 50-90% ở bệnh nhân bệnh suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 50-74

ml / phút) hoặc bệnh nhân suy thận trung bình (hệ số thanh thải creatinin 30-49 ml/ phút). Losartan và chuyển hóa hoạt động không thể loại bỏ bằng cách lọc máu. Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận, trừ khi đã dùng hết thể tích.

2. Suy gan: Sau khi uống ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình, nồng độ trong huyết tương của Losartan tăng 5 lần và chất chuyển hóa hoạt động tăng khoảng 1,7 lần ở những người tình nguyện viên thanh niên phái nam. So với các đối tượng bình thường độ thanh thải của Losartan trong huyết tương ở bệnh nhân suy gan thấp hơn 50% và khả dụng sinh học đường uống cao hơn khoảng 2 lần. Bệnh nhân có tiền sử suy gan nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp.

### **Hydrochlorothiazide**

Sau khi sử dụng thuốc lợi tiểu dạng uống bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ, đạt nồng độ đỉnh khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6-12 giờ. Hydrochlorothiazide không chuyển hóa, nhưng loại bỏ nhanh chóng qua thận. Khi nồng độ đạt được trong huyết tương sau ít nhất 24 giờ, trong huyết tương thời gian bán thải được quan sát thay đổi giữa 5,6 và 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được loại bỏ dưới dạng không chuyển hoá trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazide đi qua máu của nhau thai nhưng không rào cản não và bài tiết qua sữa mẹ.

## **CHỈ ĐỊNH**

### **Tăng huyết áp**

TROYSAR H là chỉ định để điều trị bệnh tăng huyết áp ở những bệnh nhân cần cả Losartan và hydrochlorothiazide. Liều kết hợp không chỉ định để điều trị ban đầu cho bệnh tăng huyết áp, trừ khi tăng huyết áp quá nặng, không kiểm soát được huyết áp thì phải bắt đầu điều trị liều kết hợp đối với những bệnh nhân này.

### **Bệnh nhân tăng huyết áp bị phì đại tâm thất trái:**

TROYSAR H được chỉ định để giảm nguy cơ đột quy ở bệnh nhân tăng huyết áp phì đại tâm thất trái.

## **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**

TROYSAR H có thể được dùng chung với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

TROYSAR H có thể được dùng chung với thức ăn hoặc là không.

### **Tăng huyết áp**

Liều khởi đầu và duy trì thường áp dụng đối với TROYSAR H (losartan 50 mg/HCTZ 12.5 mg) là 1 viên nén mỗi ngày. Đối với bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thông thường với TROYSAR H, có thể tăng liều lên đến 2 viên một lần mỗi ngày. Liều tối đa là 2 viên một lần mỗi ngày. Nhìn chung tác động chống tăng huyết áp đạt được trong vòng 3 tuần sau khi dùng liều đầu tiên. TROYSAR H không nên được sử dụng ở những bệnh nhân giảm thể tích máu tĩnh mạch (cụ thể như những người được điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao).

TROYSAR H không được đề nghị cho những bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinine  $\leq$  30 mL/phút) hoặc cho những bệnh nhân suy gan.

Không cần điều chỉnh liều điều trị đầu tiên cho đối tượng người cao tuổi.

Làm giảm nguy cơ tử vong hay tàn tật do tim mạch trên bệnh nhân tăng huyết áp có phình tâm thất trái.

Liều khởi đầu thường thấy là 50 mg Losartan một lần mỗi ngày. Nếu huyết áp toàn phần không thể đạt đến với losartan 50 mg, cần điều trị phối hợp losartan và hydrochlorothiazide liều thấp (12.5 mg) và, nếu cần thiết, liều dùng nên được tăng lên thành 100 mg losartan và hydrochlorothiazide 12.5 mg một lần mỗi ngày. Nếu cần thiết, liều dùng có thể được tăng lên thành losartan 100 mg và hydrochlorothiazide 25 mg mỗi ngày một lần. TROYSAR H 50/12.5 là một công thức được thiết kế thích hợp trên những bệnh nhân được điều trị đồng thời với losartan và hydrochlorothiazide.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Losartan không dùng cho bệnh nhân mẫn cảm đến bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Hydrochlorothiazide là chống chỉ định trong bệnh khó tiểu và ở bệnh nhân quá mẫn cảm với thuốc này hoặc thuốc khác có nguồn gốc sulfonamide.

## LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

### LƯU Ý:

#### Losartan:

Trạng thái bệnh và tử vong của bào thai/ trẻ sơ sinh: Thuốc tác động trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin, có thể gây bệnh và tử vong ở bào thai và trẻ sơ sinh khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Khi phát hiện có thai, nên ngưng sử dụng Losartan càng sớm càng tốt.

Việc sử dụng các loại thuốc tác động trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin trong quý thứ hai và thứ ba của thai kỳ sẽ làm tổn thương đến thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm hạ huyết áp, phát triển xương sọ ở trẻ sơ sinh, bệnh khó tiểu, suy thận phục hồi hoặc không phục hồi và tử vong. Chứng ít dịch ối cũng đã được báo cáo, có lẽ do giảm chức năng thận của thai nhi; chứng ít dịch ối dẫn đến sự co cứng của bào thai, biến dạng mặt và sọ, giảm sự phát triển phổi. Sinh non và viêm ống động mạch, mặc dù không rõ những biến cố xảy ra khi dùng thuốc. Nên giới hạn sử dụng thuốc trong quý đầu tiên của thai kỳ.

Nên thông báo cho sản phụ bị phơi nhiễm với thuốc kháng thụ thể angiotensin II trong suốt quý đầu thai kỳ. Tuy nhiên khi bệnh nhân đang mang thai, bác sĩ nên cho ngưng sử dụng losartan càng sớm càng tốt.

Các thai phụ phải được cảnh báo về những mối nguy hiểm đến bào thai, phải đánh giá nước ối bằng các đợt siêu âm. Nếu bị chứng ít nước ối, nên ngưng sử dụng Losartan trừ khi nó an toàn cho thai phụ. Phải kiểm tra độ căng thẳng (Contraction stress testing -CST), kiểm tra độ không

căng thẳng (a non-stress test - NST), hoặc tiêu sử lý sinh (Biophysical profiling - BPP), phụ thuộc vào tuần thai. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ cần phải được biết chứng ít nước ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi xuất hiện thương tích không cứu chữa được.

Theo dõi trẻ em với tiền sử bị phơi nhiễm với chất đối kháng thụ thể angiotensin II như huyết áp thấp, thiếu niệu, và hạ kali huyết. Nếu tình trạng thiếu niệu xảy ra nên chú ý trực tiếp đến huyết áp và sự truyền dịch của thận. Sự trao đổi dịch truyền hoặc thẩm phân được yêu cầu để làm phục hồi tình trạng huyết áp thấp và/hoặc thay thế cho những rối loạn chức năng thận.

Bệnh nhân huyết áp thấp: Ở những bệnh nhân có thể tích thành mạch thấp (sử dụng thuốc lợi tiểu), triệu chứng hạ huyết áp xảy ra sau đợt điều trị đầu tiên. Ở những trường hợp trên nên bắt đầu trị liệu bằng liều thấp Losartan.

#### **Hydrochlorothiazide:**

Sử dụng cẩn thận trong bệnh thận nặng. Ở bệnh nhân có bệnh thận, các thiazide có thể kết tủa ure trong máu. Thuốc có thể tích lũy ở bệnh nhân suy chức năng thận.

Thiazides nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, khi có thay đổi nhỏ của sự cân bằng dịch và chất điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

Các thiazide có thể thêm vào hoặc tăng hoạt tính của thuốc hạ huyết áp khác.

Phản ứng nhạy cảm có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Khả năng gây viêm hoặc kích hoạt hệ thống lupus ban đỏ đã được báo cáo.

Lithium thường không nên dùng chung với các thuốc lợi tiểu.

#### **ĐỀ PHÒNG:**

##### **Losartan:**

##### **Tổng quát:**

1. Quá mẫn: Phù mạch.
2. Suy chức năng gan: Dựa trên những dữ liệu dược động học đã chứng minh sự gia tăng đáng kể nồng độ losartan trong huyết tương ở bệnh nhân xơ gan, phải giảm liều đối với bệnh nhân suy chức năng gan.
3. Suy chức năng thận: Hậu quả của việc ngăn chặn hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, làm thay đổi chức năng thận ở những bệnh nhân nhạy cảm khi điều trị bằng losartan, ở những bệnh nhân có thay đổi chức năng thận phải ngưng điều trị. Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ như bệnh nhân suy tim xung huyết mãn tính), điều trị bằng thuốc ức chế enzyme biến đổi angiotensin sẽ kèm theo triệu chứng thiếu niệu và/hoặc tăng ure huyết và (hiếm) suy thận cấp và/hoặc tử vong. Kết quả báo cáo tương tự với Losartan.
4. Làm tăng creatinin trong huyết tương và nitrogen ure trong máu khi dùng losartan cho một số bệnh nhân hẹp một hoặc hai động mạch thận. Những tác động này sẽ biến mất khi ngưng dùng thuốc.

5. Mất cân bằng điện giải: Mất cân bằng điện giải thường xảy ra ở bệnh nhân bị suy thận đồng thời hoặc không đồng thời có bệnh đái tháo đường, và cần được giải quyết. Tỷ lệ tăng kali huyết cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 kèm theo protein niệu khi điều trị với losartan.

**Thông tin cho bệnh nhân:**

**Bổ sung kali:** Bệnh nhân đang sử dụng losartan không nên bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali mà không có sự chỉ định của thầy thuốc.

**Sử dụng trong lão khoa:**

Không có sự khác biệt tổng thể hiệu quả và độ an toàn giữa bệnh nhân lớn tuổi và trẻ tuổi, không thể quy ra độ nhạy cảm của những bệnh nhân lớn tuổi.

**Hydrochlorothiazide:**

**Tổng quát:**

Tất cả các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu cần được quan sát sự mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải: cụ thể là, hạ natri huyết, nhiễm kiềm do giảm clor huyết và hạ kali huyết. Chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu đặc biệt quan trọng khi bệnh nhân bị nôn quá mức hoặc nhận dịch ngoài đường tiêu hóa. Cảnh báo dấu hiệu hoặc triệu chứng của sự mất cân bằng dịch và chất điện giải, không phân biệt nguyên nhân, bao gồm khô miệng, khát, suy nhược, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, hoang mang, động kinh, đau cơ bắp hoặc chuột rút, mệt mỏi cơ bắp, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh, và các rối loạn tiêu hóa chẳng hạn như buồn nôn hoặc ói mửa.

Hạ kali máu có thể tiến triển, đặc biệt là khi đi tiểu nhiều, khi xơ gan nặng hoặc sau khi điều trị kéo dài.

Sự giao thoa với những thuốc điện giải dạng uống góp phần làm hạ kali máu. Hạ kali máu có thể gây loạn nhịp tim và cũng có thể làm tăng các phản ứng của tim bởi các tác nhân độc hại của digitalis (ví dụ, tăng kích thích tâm thất). Hạ kali máu có thể tránh được hoặc được điều trị bằng cách sử dụng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc bổ sung kali như thực phẩm với hàm lượng cao.

Mặc dù bất kỳ sự thiếu hụt clorua thường nhẹ và thường không cần điều trị cụ thể, ngoại trừ trong trường hợp bất thường (như trong bệnh gan hoặc bệnh thận), clorua thay thế có thể được yêu cầu trong điều trị nhiễm kiềm trao đổi chất.

Hạ natri huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng, điều trị bằng cách hạn chế nước, hơn là dùng muối, ngoại trừ trong một số hiếm trường hợp hạ natri huyết đe dọa cuộc sống. Trong thực tế sự suy giảm muối, nên lựa chọn một số trị liệu thay thế thích hợp.

Tăng ure huyết có thể xảy ra con gút cấp và xuất hiện ở bệnh nhân sử dụng các thiazide.

Trong các bệnh nhân tiểu đường, yêu cầu điều chỉnh liều lượng insulin hoặc các tác nhân hạ đường huyết bằng đường uống. Tăng đường huyết có thể xảy ra với các thuốc lợi tiểu thiazide. Vì vậy tiềm ẩn bệnh tiểu đường có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng thiazide.

Các tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể được nâng cao ở bệnh nhân sau khi cắt dây thần kinh giao cảm.

Nếu có dấu hiệu suy thận, nên xem xét việc tiếp tục hoặc ngừng điều trị thuốc lợi tiểu.

Các thiazide đã được làm tăng sự bài tiết magne qua nước tiểu này có thể dẫn đến giảm magne huyết.

Các thiazide có thể làm giảm bài tiết canxi niệu. Các thiazide có thể gây ra tăng nhẹ canxi trong huyết thanh mà không có sự rối loạn chuyển hoá canxi. Tăng canxi huyết có thể được đánh dấu bằng chứng về tăng năng tuyến cận giáp tiềm ẩn.

Nên ngưng thiazide trước khi thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Tăng cholesterol và mức chất béo trung tính có thể xảy ra khi sử dụng liệu pháp lợi tiểu thiazide.

### **Sử dụng trong nhi khoa**

Không có các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi. Thông tin về liều lượng trong nhóm tuổi này dựa vào kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân nhi khoa và ban hành biện pháp điều trị bệnh tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Losartan:**

Losartan không ảnh hưởng đến dược động học và dược lực học của warfarin đơn liều. Losartan không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin đường uống hoặc đường tiêm truyền. Không có sự tương tác dược động học giữa losartan và hydrochlorothiazide. Sử dụng chung losartan và cimetidine làm tăng AUC của losartan lên 18% nhưng không tác động đến dược động học của chất chuyển hoá hoạt động của losartan. Sử dụng chung losartan và phenobarbital làm giảm AUC của losartan xuống 20% và chất chuyển hoá hoạt động của losartan. Có sự tương tác lớn với rifampicin (giảm khoảng 40% AUC của chất chuyển hoá và khoảng 30% AUC của losartan) Fluconazole là chất ức chế cytochrome P450 2C9, làm giảm AUC của chất chuyển hoá 40%, nhưng làm tăng AUC của losartan khoảng 70% sau nhiều liều. Khi dùng chung Erythromycin và những chất ức chế P450 3A4 với losartan đường uống không tác động đến AUC của chất chuyển hoá nhưng lại làm tăng AUC của losartan 30%.

### **Hydrochlorothiazide:**

Khi sử dụng đồng thời các loại thuốc sau đây có thể tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazide:

Rượu, barbiturate, hoặc các chất ma túy: tăng hoạt tính của những thuốc hạ huyết áp đường uống.

Thuốc chống tiểu đường: (đường uống và insulin) - điều chỉnh liều lượng của thuốc chống béo phì.

Thuốc hạ huyết áp khác: tác dụng phụ hoặc tăng hoạt tính.

Nhựa Cholestyramin và colestipol: Hấp thu của hydrochlorothiazide bị cản trở bởi sự hiện diện của nhựa trao đổi anionic. Đơn liều của cả nhựa cholestyramin và nhựa colestipol kết dính các hydrochlorothiazide và giảm hấp thu qua đường tiêu hóa tương ứng 85% và 43%.

Corticosteroid, ACTH: làm suy giảm chất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.



Amin tăng huyết áp (ví dụ, norepinephrin): có thể có phản ứng giảm đáp ứng với các amin tăng huyết áp nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ xương (ví dụ, tubocurarine): có thể tăng đáp ứng giãn cơ.

Lithium: không nên dùng chung với các thuốc lợi tiểu. Các tác nhân lợi tiểu làm giảm độ thanh thải của lithium và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm Non-steroid: Trong một số bệnh nhân, thuốc non-steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu, và tác dụng hạ huyết áp. Vì vậy, khi dùng chung hydrochlorothiazide và thuốc kháng viêm non-steroid, bệnh nhân cần được quan sát chặt chẽ để xác định xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

## SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Losartan:

Phụ nữ có thai:

Bệnh nhân đang mang thai phải được thông báo hậu quả của việc sử dụng thuốc ở quý thứ hai và quý ba của thai kỳ sẽ tác động lên hệ thống renin-angiotensin và họ cũng được báo những hậu quả không xuất hiện ở tử cung khi hạn chế sử dụng thuốc ở quý đầu của thai kỳ. Những bệnh nhân này nên báo với thầy thuốc khi có thai càng sớm càng tốt.

Phụ nữ đang cho con bú:

Không biết losartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không bởi vì khả năng tác dụng có hại lên trẻ đang bú mẹ, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### Hydrochlorothiazide:

Phụ nữ mang thai:

Sinh quái thai: Hydrochlorothiazide chỉ sử dụng khi mang thai khi thật sự cần thiết.

Không sinh quái thai: Các thiazide qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu. Gây nguy cơ vàng da bào thai hoặc sơ sinh, giảm tiểu cầu, và có thể xảy ra phản ứng bất lợi ở người lớn.

Phụ nữ cho con bú:

Các thiazide được bài tiết trong sữa mẹ. Do các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh, cần quyết định không ngừng bú hoặc ngừng hydrochlorothiazide, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc với người mẹ.

## TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

## TÁC DỤNG PHỤ

### Losartan:

Tác dụng không mong muốn thường gặp ở bệnh nhân sử dụng losartan bao gồm:

**Cơ Xương:** cơ cứng cơ, đau lưng, đau chân.

**Hệ thần kinh:** chóng mặt.

**Hệ hô hấp:** nghẹt mũi.

**Nhiễm trùng đường hô hấp trên:** viêm xoang.

*Những bất lợi sau đây cũng được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng losartan:* suy nhược/mệt mỏi, phù/sưng, đau nhức bất thường, đau vai, buồn nôn, đau đầu, viêm họng, tiêu chảy, khó tiêu, đau cơ, mất ngủ, ho, viêm xoang.

Ngoài những bất lợi trên, tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở những bệnh nhân là:

**Toàn cơ thể:** phù mắt, sốt, hiệu ứng tư thế, ngất.

**Tim mạch:** đau thắt ngực, chặn AV độ hai, CVA, hạ huyết áp, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim bao gồm rung nhĩ, hồi hộp, xoang nhanh, nhịp tim nhanh, nhanh nhịp thất, rung thất.

**Tiêu hóa:** chán ăn, táo bón, đau răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn mửa.

**Huyết học:** thiếu máu.

**Trao đổi chất:** bệnh gút.

**Cơ xương khớp:** đau cánh tay, hông đau, sưng khớp, đau đầu gối, đau xương, đau vai, cứng khớp, đau khớp, viêm khớp, rối loạn gây đau ở cơ xương, cơ bắp yếu.

**Hệ thần kinh / Tâm thần:** lo âu, rối loạn lo âu, mất điều hoà, hoang mang, chán nản, bất thường mơ ước, giảm cảm giác, giảm ham muốn, suy giảm trí nhớ, đau nửa đầu, căng thẳng, dị cảm, đau thần kinh ngoại vi, rối loạn hoảng loạn, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, run, chóng mặt.

**Hô hấp:** khó thở, viêm phế quản, khó chịu họng, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn đường hô hấp.

**Da:** rụng tóc, viêm da, da khô, bầm da, ban đỏ, đỏ bừng, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, phát ban, đỏ mề đay, nổi mề đay.

**Giác quan đặc biệt:** mờ mắt, đốt / chua cay trong mắt, viêm kết mạc, mất vị giác, ù tai, và giảm độ rõ nét thị giác.

**Niệu sinh dục:** liệt dương, tiểu đêm, tần suất tiết niệu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Triệu chứng ho, tái đi tái lại được báo cáo khi sử dụng Losartan.

*Phản ứng phụ được nêu như sau:*

**Tăng cảm:** phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và / hoặc sưng mắt, môi, họng, và / hoặc lưỡi hiếm xảy ra khi bệnh nhân được điều trị bằng Losartan; một số những bệnh nhân này trước đây có tiền sử phù mạch với loại thuốc ức chế ACE khác. Viêm mạch, bao gồm ban đỏ Henoch- Schunlein, đã được báo cáo. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo.

**Tiêu hóa:** Viêm gan (hiếm gặp).

**Cơ xương:** Hiếm gặp trường hợp Globin cơ niệu ở những bệnh nhân sử dụng ức chế thụ thể angiotensin II.

**Hô hấp:** Ho khan (xem ở trên).

Tăng kali máu và hạ natri máu đã được báo cáo.

Phòng thí nghiệm kiểm tra phát hiện: thay đổi lâm sàng quan trọng trong các thông số chuẩn của phòng thí nghiệm hiếm khi liên quan đến đường dùng của Losartan.

Creatinine, Nitrogen ure máu: Làm tăng một ít nitrogen urê máu (BUN) hay creatinine huyết thanh đã được quan sát trong ít hơn 0,1 % bệnh nhân tăng huyết áp cần thiết sử dụng với Losartan một mình.

Hemoglobin và hematocrit: Làm giảm ít hemoglobin và hematocrit (có nghĩa là giảm khoảng 0,11% gm và 0,09% thể tích, tương ứng) đã xảy ra thường xuyên ở các bệnh nhân được điều trị bằng riêng Losartan, nhưng hiếm khi có tầm quan trọng lâm sàng. Không có bệnh nhân ngưng sử dụng do bị thiếu máu.

Các xét nghiệm chức năng gan: Tăng cao các enzym gan và / hoặc bilirubin huyết thanh.

#### **Hydrochlorothiazide:**

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được thông báo được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng:

**Toàn cơ thể:** Suy nhược.

**Tim mạch:** hạ huyết áp kể cả hạ huyết áp thể đứng (có thể trầm trọng hơn do rượu, barbiturate, ma túy hoặc thuốc hạ huyết áp).

**Tiêu hóa:** viêm tụy, vàng da (vàng da ú mật trong gan), tiêu chảy, nôn mửa, viêm tuyến nước bọt, táo bón, kích ứng dạ dày, buồn nôn, chán ăn.

**Huyết học:** thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu.

**Tăng cảm:** phản ứng phản vệ, viêm mạch (viêm mạch và da), suy hô hấp, bao gồm cả viêm thành phế nang và phù phổi, mẫn cảm với ánh nắng, sốt, nổi mề đay, nổi mẩn, ban đỏ.

**Trao đổi chất:** sự mất cân bằng điện giải, tăng đường huyết, glucose niệu, tăng ure máu.

**Cơ xương:** co thắt cơ bắp.

**Hệ thần kinh/Tâm thần:** hoa mắt, dị cảm, chóng mặt, nhức đầu, bồn chồn.

**Thận:** suy thận, rối loạn chức năng thận, viêm thận kẽ.

**Da:** ban đỏ nhiều dạng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy bao, hói.

**Giác quan đặc biệt:** mờ tạm thời, thấy sắc vàng.

**Niệu sinh dục:** Liệt dương.

Liều dùng thiazide nên được giảm bớt hoặc ngưng điều trị khi xảy ra các phản ứng bất lợi là vừa hoặc nặng.

**Nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu xảy ra bất cứ tác dụng phụ nào khi dùng thuốc.**

## **QUÁ LIỀU, TRIỆU CHỨNG VÀ GIẢI ĐỘC**

### **Losartan:**

Những biểu hiện của quá liều rất có thể là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm có thể

do sự kích thích hệ thần kinh phó giao cảm. Nếu có triệu chứng hạ huyết áp xảy ra, cần tiến hành biện pháp điều trị hỗ trợ.

Losartan và chuyển hóa hoạt động không thể loại bỏ bằng cách lọc máu.

**Hydrochlorothiazide:**

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất là sự hạ chất điện giải (hạ kali máu, hạ chlor huyết, hạ natri huyết) và mất nước do đi tiểu quá mức. Nếu đồng thời sử dụng digitalis, hạ kali máu có thể dẫn đến loạn nhịp tim.

Trong trường hợp quá liều, cần phải có các biện pháp, điều trị triệu chứng và hỗ trợ cho nôn ói hoặc rửa dạ dày. Gây ra mất nước, mất cân bằng điện giải, hạ huyết áp và hôn mê gan. Nếu cần thiết, cung cấp oxy hoặc hô hấp nhân tạo khi bị suy hô hấp. Không biết được mức độ của hydrochlorothiazide được thải bằng cách lọc máu.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Mỗi hộp chứa 3 vỉ (Alu-Pvc) x 10 viên.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng.

**TIÊU CHUẨN:** Tiêu chuẩn USP.

Được sản xuất bởi:

**TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED**

Thol 382 728, Gujarat, India.

